

Über Befunde an Rattenorganen nach langdauernder Arterienolbehandlung

D 29

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität



Vorgelegt von
Dietrich Günther
aus Leisnig

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen

(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

Über Befunde an Rattenorganen nach langdauernder Arterenolbehandlung

Von D. GÜNTHER und H. SCHMIDT

Mit 4 Abbildungen in 5 Einzeldarstellungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 5. September 1958)

Nachdem HOLTZ und von EULER im 1-Nor-Adrenalin („Arterenol“) das zweite kreislaufwirksame Hormon des Nebennierenmarkes erkannt hatten, sind der Frage der physiologischen Bedeutung und der pharmakologischen Eigenschaften dieses Hormons zahlreiche Untersuchungen gewidmet worden. Nach ihren im wesentlichen übereinstimmenden Ergebnissen führt auch Noradrenalin zu einer Blutdrucksteigerung; diese ist aber gegenüber der adrenalinbedingten durch eine lediglich das Koronargefäßsystem ausnehmende Engstellung der Arteriolen und arteriovenösen Anastomosen bedingt (SCHRÖDER und ANSCHÜTZ; KRONEBERG und RÖMICKE; KAINDL und LINDNER; MEVES). Die Blutdrucksteigerung erfolgt hierbei zudem unter weitgehender Schonung des Herzens und des Energiehaushaltes, da das Herz auf die Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes mit einer vagalreflektorischen Bradykardie (KRONEBERG, SWAN) reagiert. Darüber hinaus wird besonders der Kohlehydratstoffwechsel wegen der — im Gegensatz zum Adrenalin — außerordentlich geringgradigen glykogenolytischen Wirkung des Noradrenalin (SCHÜMANN; KAINDL und LINDNER) nur unwesentlich beeinflusst.

In der experimentellen Pathologie hat Noradrenalin — im Vergleich zu den zahlreichen auf die Erkennung seiner physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften gerichteten Untersuchungen — bisher nur ganz vereinzelt Beachtung gefunden. Den diesbezüglichen Arbeiten (FRIEDMANN, OESTER und DAVIS; STAEMMLER) lagen verschiedenartige Überlegungen zu Grunde. FRIEDMANN und Mitarbeiter hatten bei ihren Versuchen ganz offensichtlich die Erzeugung von Veränderungen der Kaninchenaorta im Auge — in Anlehnung an frühere Experimente von DAVIS und OESTER mit Adrenalin, sowie Adrenalin in Verbindung mit Thyroxin. In Analogie zu diesen Versuchen hatten sie Kaninchen 15 Tage lang Noradrenalin in täglichen Dosen von 25–50 γ /kg i. v. injiziert, einem Teil der Tiere zusätzlich Thyroxin in Dosen von 0,15 mg/kg. Wie bei den gleichartigen Adrenalinversuchen ließen sich im Bereich der Aorta Sklerosen und Nekrosen der Media nachweisen, daneben vereinzelt auch Intimawucherungen. In ganz anderer Richtung lagen die Versuche von STAEMMLER. Den Autor inspirierten offenbar die seltenen Sektionsbefunde der beim Fehlen thrombotischer Gefäßverschlüsse nur als Folge funktioneller Durchblutungsstörungen deutbaren symmetrischen

Totalnekrosen der Nierenrinde. Durch seine Versuche mit arterenoldurchtränkten Manschetten aus Gelitta-Tampon, die er Ratten um den Nierenstiel legte, konnte er diese Veränderungen weitgehend nachahmen: es bildeten sich bei den Versuchstieren nur auf die gefäßkontrahierende Wirkung des Arterenol zurückführbare Rindennekrosen aus.

Im Gegensatz zu diesen Experimenten sind Versuche, inwieweit nach Arterenolanwendung im Tierexperiment organische Auswirkungen auf die *peripheren* Gefäße, insbesondere die Arteriolen als dem unmittelbaren Angriffspunkt des Hormons zu erwarten sind, bisher nicht durchgeführt worden; derartige Versuche sind aber zweifellos insofern von Bedeutung, als im Noradrenalin auf Grund seiner vasokonstriktorischen Wirkung auf Arteriolen und arteriovenöse Anastomosen ein Mittel zur Verfügung steht, das hervorragend geeignet erscheint, die allgemein gültige Ansicht experimentell zu überprüfen, welche die Arteriolsklerose als die Folge der besonderen Beanspruchung der Arteriolen bei Hypertonie ansieht. Diese Überlegungen waren der Anlaß zu den im folgenden zu schildernden Versuchen einer über mehrere Monate sich erstreckenden Arterenolanwendung im Tierexperiment.

Tabelle 1.

Dosierungsschema	Arterenol	
	Menge pro Versuchsabschnitt	Menge insgesamt

Versuchsreihe I

2 x 2 gamma täglich 8.1. — 24.2.58	144 gamma	144 gamma
2 x 4 gamma täglich 25.2. — 20.3.58	156 gamma	300 gamma
2 x 8 gamma täglich 21.3. — 31.3.58	136 gamma	436 gamma

Versuchsreihe II

je 3 x wöchentlich 2 x 2 gamma und 2 x 4 gamma / Tag 8.1. — 24.2.58	218 gamma	218 gamma
2 x 8 gamma täglich 25.2. — 20.3.58	320 gamma	538 gamma
2 x 16 gamma täglich 21.3. — 31.3.58	272 gamma	810 gamma

Methodik

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Ratten. In 2 Versuchsreihen wurde je 6 Tieren 2x täglich Arterenol subkutan in Dosen von zunächst 2 gamma bzw. 4 gamma injiziert. Zu bemerken ist hierzu, daß Dosen von 2 und 4 gamma im Vergleich zur Dosierung beim Menschen in etwa als therapeutische Dosen anzusehen sind. 6 bzw. 10 Wochen nach Versuchsbeginn wurden die Dosen bei den Tieren der ersten Versuchsreihe von 2 gamma auf 4 bzw. 8 gamma, bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe von 4 gamma auf 8 bzw. 16 gamma erhöht (Tab. 1). Vor der jeweiligen Erhöhung der Dosen wurde aus jeder Versuchsreihe ein Tier getötet, um zeitliche Anhaltspunkte für evt. auftretende Organveränderungen zu bekommen. Da aus beiden Versuchsreihen zusätzlich je ein Tier wenige Tage nach Versuchsbeginn einging, verblieben am Ende der sich auf insgesamt 12 Wochen erstreckenden Versuchsdauer 6 Tiere, je 3 aus beiden Versuchsreihen. Während des Versuches fiel bis auf eine gewisse Unruhe der Tiere in den letzten 3 bis 4 Versuchswochen nichts Besonderes auf. Nach Versuchsende wurden zusätzlich 3 unbehandelte Tiere als Kontrolltiere getötet. Zur Tötung wurde Äther verwendet. Nach sofort durchgeführter Sektion wurden Herz, Aorta, Leber, Nieren, Nebennieren und Lungen in 10%igem Formalin fixiert und mit HE, HS, nach van GIESON sowie mit Resorcinfuchsin zur Darstellung der elastischen Gefäßstrukturen in Gefrier- bzw. Paraffinschnitten untersucht.

Ergebnisse

Bei der *Sektion* waren bei keinem der insgesamt 10 zu verwertenden Tiere (je 2 Tiere mit 6 und 10 wöchiger Versuchsdauer, 6 Tiere mit 12 wöchiger Versuchsdauer) auffallende Befunde zu erheben. Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Herzhypertrophie ließen sich bei der Kleinheit der Organe nicht mit Sicherheit gewinnen; auch die Gewichtsbestimmung der Herzen führte hier nicht zu eindeutig verwertbaren Befunden.

Histologisch konnten an den untersuchten Organen folgende Befunde erhoben werden:

Herz, Leber, Nieren und Nebennieren im Vergleich zu den gleichen Organen der Kontrolltiere ohne als eindeutig krankhaft zu bezeichnende Veränderungen, insbesondere kein Anhalt für Veränderungen der großen und kleinen arteriellen Gefäße dieser Organe. An der vom Bogen bis zur Aufgabelung in die beiden Arteriae iliacae communes in 6 Höhen untersuchten *Aorta* bei Versuchs- und Kontrolltieren gleiches Strukturbild mit unauffälliger Intima und Adventitia sowie gleichmäßig dicker Media ohne Nekroseherde und ohne Wucherungen kollagener oder elastischer Fasern. An den *Lungen* bei allen Versuchstieren gleiche Alveolarstruktur wie bei den Kontrolltieren; Alveolen, Bronchiolen und Bronchien frei von entzündlichen Infiltraten; in den Bronchialwandungen unterschiedlich stark entwickeltes lymphatisches Gewebe, das sich in gleicher Weise auch bei den Kontrolltieren findet. An den arteriellen Gefäßen — mit Ausnahme von 3 über 12 Wochen behandelten Tieren (RI/4, RII/4 und RII/6) — keine eindeutigen Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren. Bei RI/4, RII/4 und RII/6 deutliche Wandverdickungen einzelner, vorwiegend mittelkalibrier arterieller Gefäße, bedingt durch annähernd gleichmäßige Verbreiterung ausschließlich der Muskelschicht; Intima und Adventitia dabei unauffällig. Abb. 1, die eine mittelkalibrige Arterie des Tieres RII/4 zeigt, läßt die erhebliche gleichmäßige Massenzunahme der Muskelschicht deutlich erkennen; sie kommt vor allem bei Beachtung des Verhältnisses der Wanddicke zur Lumenweite zum Ausdruck. Bei den gleichen Tieren ferner teils vereinzelt, teils häufiger Veränderungen an den kleinen, in etwa Arteriolen entsprechenden Arterien in Form unterschiedlich stark ausgeprägter hyaliner

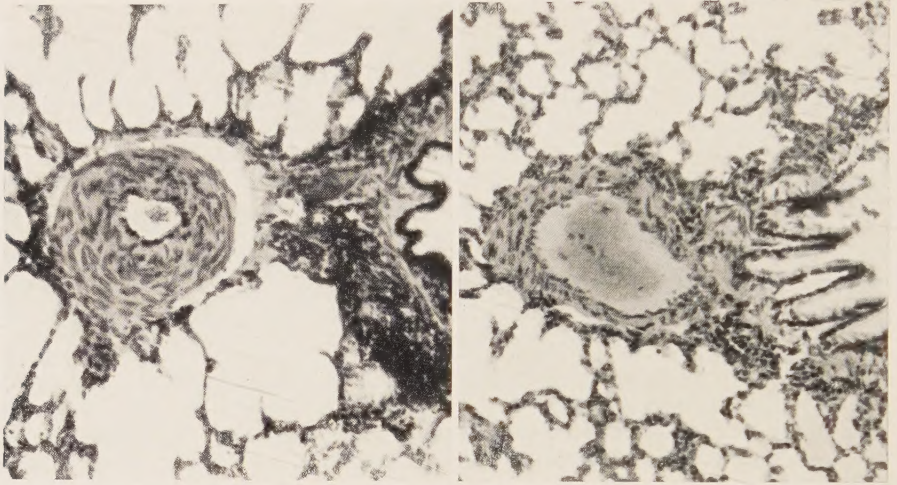


Abb. 1. Links mittelkalibrige Lungenarterie mit hochgradiger Medialhyperplasie bei einer 12 Wochen lang mit Arterenol behandelten Ratte; rechts gleichkalibriges Gefäß eines Kontrolltieres

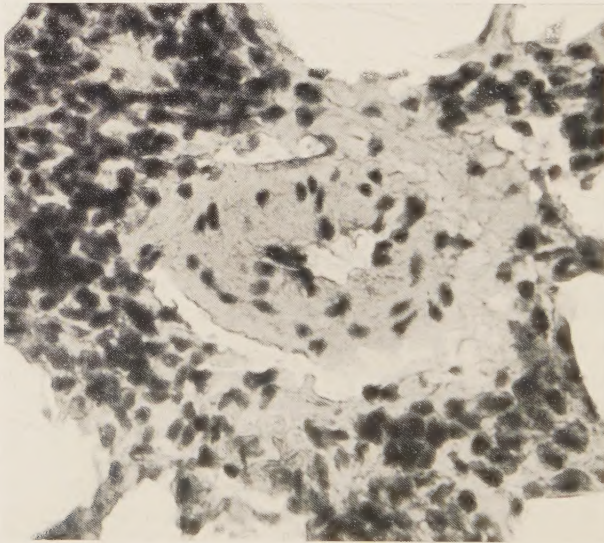


Abb. 2. Hyalinose einer kleinen Lungenarterie bei einer 12 Wochen lang mit Arterenol behandelten Ratte

Wandverquellungen mit teils erheblicher Einengung des Gefäßlumens (Abb. 2). Bei Elastikafärbung keine Vermehrung elastischer Fasern im Bereich der derart veränderten Gefäße nachweisbar; es sind lediglich *Elastica interna* und *externa* deutlich dargestellt. Bei HS kein Nachweis sudanophiler Substanzen innerhalb der verdickten oder hyalin verquollenen arteriellen Gefäße. Zusätzlich angestellte Berliner Blau-Reaktionen ergeben bei allen Versuchstieren Hämosiderinablagerungen in den Zellen der breiten Bindegewebsscheiden um die Bronchien und großen Gefäße, daneben vereinzelt Hämosiderinspeicherungen

in Alveolardeckzellen und histiozytären Elementen der Alveolarsepten; die letzten scheinen bei den nur 6 und 10 Wochen im Versuch gestandenen Tieren weniger häufig zu sein, während sie bei den Kontrolltieren nicht oder nur höchst selten einmal nachweisbar sind.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Faßt man die erhobenen Befunde zusammen, so ist zunächst festzustellen, daß sich an Herz, Leber, Nieren und Nebennieren der Versuchstiere keine Befunde erheben ließen, die vom feingeweblichen Bau der gleichen Organe der Kontrolltiere in eindeutiger Weise abwichen. Das Gleiche gilt für die in 6 Höhen untersuchte Aorta sowie für die Organarterien des großen Kreislaufes, von denen die Herz- und Nierenarterien besondere Beachtung fanden. Schließlich waren auch an den Arteriolen und kapillären Gefäßen des großen Kreislaufes, deren Verhalten durch die Versuche in erster Linie studiert werden sollte, keinerlei Veränderungen festzustellen.

Verwertbare, von den Kontrolltieren eindeutig abweichende Befunde ergaben sich nun überraschenderweise an den *Lungengefäßen*, und zwar an den mittel- und kleinkalibrigen Lungenarterien bei 3 der insgesamt 6 über 12 Wochen behandelten Tiere. Die Veränderungen an den mittelkalibrigen Arterien müssen als *Mediahyperplasien* gedeutet werden. Sie sind eindeutig gegen die Sperrarterien (v. HAYEK) abzugrenzen. In den Kontrollfällen sowie in einer großen Zahl überprüfter Rattenlungen aus anderen Versuchen waren niemals derartig wandverdickte Arterien nachzuweisen. Es kann daher wohlbegründet angenommen werden, daß es sich hier um krankhafte Gefäßveränderungen in Form von Mediahyperplasien handelt. Die an den kleinkalibrigen Arterien festgestellten — in zahlreichen Kontrollfällen ebenfalls niemals nachzuweisenden — *Wandverquellungen* müssen demgegenüber als Hyalinosen aufgefaßt werden, wie sie für die Arteriolosklerose in anderen Organen, insbesondere den Nieren, charakteristisch sind.

Welche Faktoren lassen sich für diese Gefäßveränderungen ursächlich anschuldigen? Bei den Mediahyperplasien muß vor allem die Frage diskutiert werden, ob sie als Anpassungshyperplasien aufgefaßt werden können, wie diese an menschlichem Obduktionsgut nach längere Zeit bestehender primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie als erste nachweisbare Veränderungen wiederholt festgestellt werden konnten (KÖNN; MEYER und RICHTER; STAEMMLER). Unter dem Gesichtspunkt der Arterienolwirkung auf die Lungengefäße wird man diese Frage bejahen können. Nach MEVES wirkt Arterienol auf die kleinen Lungengefäße stets konstriktorisch, gleich wie deren Ausgangsweite vor Gabe des Mittels ist. Da es somit als sicher gelten kann, daß bei den Versuchstieren als Folge des durch das Arterienol bewirkten funktionellen Widerstandes im Bereich der kleinen Lungengefäße wiederholt hypertensive Phasen im Sinne primärer pulmonaler Hypertonien bestanden, ist es deshalb naheliegend, die in Rede stehenden Mediahyperplasien als Anpassungshyperplasien zu deuten. Diese Auffassung kann durch die Tatsache, daß eine Hyperplasie elastischer Fasern in Form der Elastose — wie sie beim Menschen in Verbindung mit Mediahyperplasien fast regelmäßig gefunden wird — bei den Tieren nicht nachzuweisen war, eine sicherlich nur unwesentliche Einschränkung erfahren, da angenommen werden kann, daß die Ausbildung struktureller Organveränderungen infolge arteigener Reaktionsweisen

wahrscheinlich nicht unerheblichen Modifikationen unterliegt. Man wird somit schließen können, daß es bei den Versuchstieren infolge der Arterienolbehandlung zur Entwicklung immer wieder abklingender pulmonaler Hypertensionen kam, die als primäre pulmonale Hypertensionen aufzufassen sind, daß ferner diese intermittierenden Hypertensionen genügten, um bei der Hälfte der über 12 Wochen behandelten Tiere als Anpassungshyperplasien zu deutende Mediaverdickungen zu erzeugen.

Bei den ursächlichen Faktoren der hyalinen Wandverdickungen der kleinen Lungenarterien vom Kaliber der Arteriolen ist ebenfalls daran zu denken, daß es sich hier um Auswirkungen pulmonaler Hypertensionen als Folge der vasokonstriktorischen Arterienolwirkung handelt, nachdem diese für die kleinen Lungengefäße sichergestellt ist (MEVES) und tatsächlich nur derartige, dem Kaliber von Arteriolen entsprechende Gefäße von den Hyalinosen betroffen gefunden werden konnten. Auch die Tatsache, daß solche Hyalinisierungsprozesse an den kleinen Lungenarterien zum Schädigungsbild der pulmonalen Hypertonie des Menschen gehören, spricht sehr für diese Annahme. Es ist daher anzunehmen, daß diese Veränderungen als Folgen wiederholter funktioneller Tonussteigerungen und daraus resultierender übermäßiger Belastungen der Arteriolen im Rahmen primärer pulmonaler Hypertonie entstanden sind.

Damit können sowohl die Mediaphyperplasien der größeren Lungenarterien als auch die Hyalinosen der kleinen Lungenarterien als blutdruckbedingte Schädigungen aufgefaßt werden.

Die sich in diesem Zusammenhang aufdrängende Frage nach den Ursachen des offensichtlich einseitig bevorzugten Befalles der Arterien des Lungenkreislaufes gegenüber denen des großen Kreislaufes, an welchen gleichartige Veränderungen nicht eindeutig nachzuweisen waren, ist schwer zu beantworten. Die Druckverhältnisse im kleinen und großen Kreislauf sind bei der Ratte nicht überprüfbar. Zu bedenken ist die Tatsache, daß die Tiere, bei denen Mediaphyperplasien und Hyalinosen festgestellt werden konnten, in den letzten 6 Wochen der Versuchszeit erhöhte Arterienoldosen (8 bzw. 16 gamma pro dosi, was etwa den doppelten und vierfachen therapeutischen Dosen entspricht) erhielten. Das läßt vermuten, daß sich bei diesen Tieren während der hypertensischen Phasen vorübergehend Insuffizienzerscheinungen des linken Herzens ausbildeten und eine dadurch bedingte Blutstauung im Lungenkreislauf zur Entwicklung gelangte, sodaß neben der unmittelbar auf die Arterienolwirkung zurückzuführenden *primären* pulmonalen Hypertonie noch der zusätzliche Faktor einer *sekundären* pulmonalen Hypertonie ursächlich eine Rolle gespielt haben könnte. Hinweise für diese Annahme ergaben sich aus den gegenüber den Kontrolltieren und den vorzeitig getöteten Versuchstieren geringgradig vermehrten Hämosiderinablagerungen in Alveolardeckzellen und Histiozyten der Alveolarsepten, Befunde, wie sie bei chronischen Lungenstauungen auf der Basis einer Linksinsuffizienz in der Regel zu erheben sind.

Der Nachweis, daß durch Arterienol eine Linksinsuffizienz und eine sekundäre pulmonale Hypertonie ausgelöst werden kann, ist in der Tat leicht zu erbringen, wenn man Versuchstieren *hohe* Arterienoldosen injiziert. Es lassen sich auf diese Weise nicht nur die Symptome der Auswirkungen einer Linksinsuffizienz provozieren, es können auch — bei Verwendung entsprechend hoher Arterienoldosen — an Herz und Lungen Veränderungen erzeugt werden,

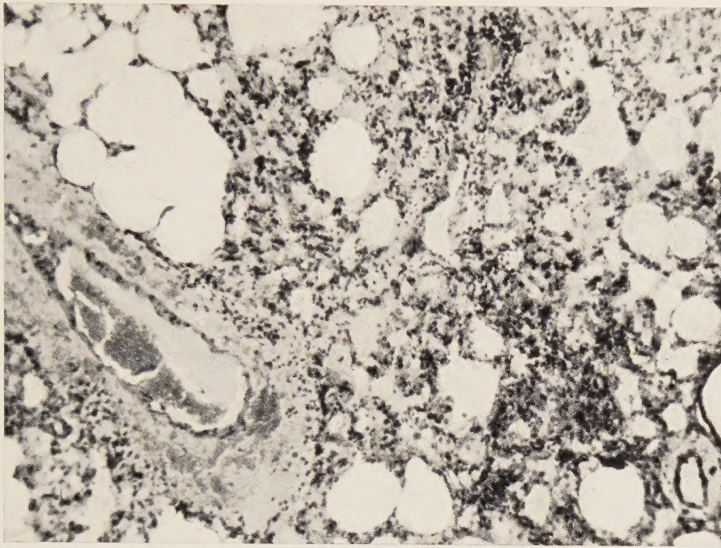


Abb. 3. Massives Lungenödem mit frischen Parenchymlutungen und Venenwandschäden bei einer 20 Min. nach einmaliger intraperitonealer Arterienapplikation von 1000 gamma verendeten Ratte

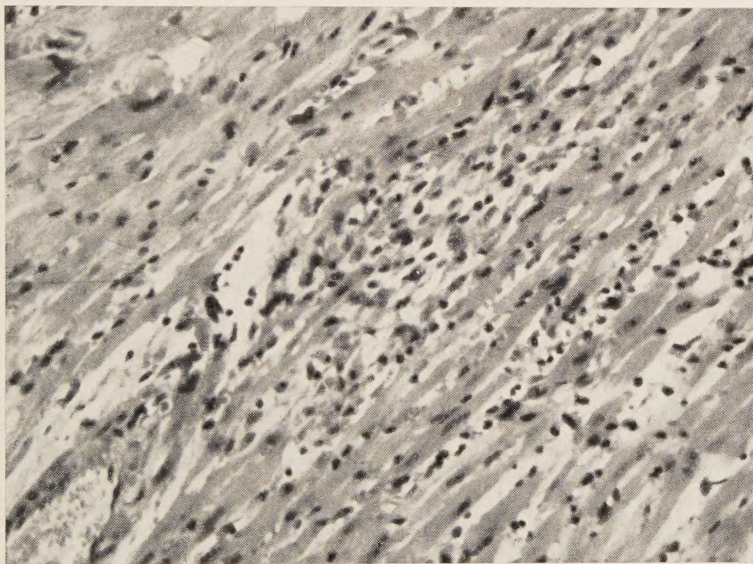


Abb. 4. Durch Fibroblasten ersetzte herdförmige Herzmuskelfasernekrosen bei einer 2 Tage nach einmaliger intraperitonealer Arterienapplikation von 500 gamma getöteten Ratte

die als Folgen einer Linksinsuffizienz angesehen werden müssen. Die beiden Abbildungen 3 und 4, die dieses dokumentarisch belegen, stammen von einer anderen Versuchsreihe an Ratten, denen hohe Arterienoldosen (250, 500 und 1000 gamma) einmalig intraperitoneal injiziert worden waren. Bei diesen

Tieren zeigte eine schon wenige Minuten nach Verabreichung des Mittels auftretende und mit zunehmender Atemfrequenz und Atemtiefe einhergehende ausgeprägte Atemstörung die Insuffizienz des linken Herzens an. Dieser einem Asthma cardiale gleichenden Atemstörung erlagen die mit 1000 gamma Arterenol behandelten Tiere unter dem Bild schwersten Lufthungers nach etwa 20 Minuten Versuchsdauer, während die mit 500 und 250 gamma Arterenol behandelten Tiere überlebten, nachdem die schwere Atemstörung sich bei ihnen nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde wieder zurückgebildet hatte. In Abb. 3 ist als morphologisches Substrat einer durch Arterenol erzeugten Linksinsuffizienz ein massives Lungenödem mit frischen Parenchymblutungen und Venenwandschäden bei einer nach 1000 gamma Arterenol verendeten Ratte dargestellt. Bei den überlebenden, nach 2 Tagen getöteten Tieren waren die Zeichen einer schweren Blutstauung im Lungenkreislauf als Folge der vorübergehenden Linksinsuffizienz ebenfalls noch ausgeprägt nachweisbar; sie offenbarten sich in Form einer auf herdförmige Lungenabschnitte lokalisierten Verbreiterung und hyalinartigen Imprägnierung der Alveolarsepten mit teilweise erheblicher Hämosiderinspeicherung in Alveolarepithelien und Histiozyten der Alveolarsepten. Abb. 4 zeigt die Auswirkungen der Linksinsuffizienz auf das Herz. Es handelt sich dabei um elektive, z. T. bereits durch Wucherungen großzelliger mesenchymaler Elemente ersetzte Parenchymnekrosen, Befunde, die im Rahmen einer anderen Versuchsreihe nach Arterenolüberdosierung auch an Kaninchenherzen festgestellt werden konnten (SCHMIDT und SIEBER, unveröffentlicht), also nicht nur Zufallsbefunde darstellen, und kaum anders denn als morphologisches Substrat einer hochgradigen Koronarinsuffizienz bei schwerster Linksbelastung des Herzens aufgefaßt werden können.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kann demnach kein Zweifel daran bestehen, daß bei Arterenolüberdosierung die Leistungsfähigkeit des Herzens als Folge der durch das Arterenol ausgelösten Hypertonie im großen Kreislauf überfordert werden und eine Insuffizienz des linken Herzens mit nachfolgender Drucksteigerung im kleinen Kreislauf eintreten kann. Da indes der Nachweis organischer, als unmittelbare Auswirkungen einer Linksinsuffizienz aufzufassender Veränderungen an Herz und Lungen keinesfalls als alleiniges Kriterium für eine *intra vitam* vorhandene Linksinsuffizienz gelten kann — zumal derartige Veränderungen sich nur bei schwerster Linksinsuffizienz ausbilden dürften — muß es für möglich gehalten werden, daß auch bei Versuchen mit weniger hohen Arterenolgaben, besonders wenn diese über längere Zeit wiederholt verabfolgt werden, vorübergehend insuffiziente Phasen des linken Herzens als Folge der Hypertonie im großen Kreislauf entstehen können, ohne daß diese schon mit strukturellen Veränderungen der beschriebenen Art an Herz und Lungen vergesellschaftet sind. Es ist daraus der Schluß berechtigt, daß bei den 3 Monate lang mit gering erhöhten Arterenoldosen behandelten Tieren die durch die arterenolbedingte Hypertonie gegebene Belastung des linken Herzens gelegentlich mit intermittierenden Insuffizienzerscheinungen desselben und folglich auch mit sekundären Blutdrucksteigerungen im Lungenkreislauf kombiniert war; eine solche zusätzliche sekundäre pulmonale Hypertonie begünstigt die Ausbildung der Mediahyperplasien und der Hyalinosen der Arteriolen. Auch im Hinblick auf Grad und Häufigkeit der in Rede stehenden Gefäßveränderungen scheint diese Annahme nahelegend, da von den mit höheren Dosen (16 gamma) behandelten Tieren

2 Tiere, von den mit 8 gamma behandelten Tieren nur ein Tier die Gefäßprozesse erkennen ließen, und zudem der Grad derselben bei den mit 16 gamma behandelten Tieren wesentlich stärker war.

Man wird zusammenfassend somit den Schluß ziehen können, daß die bei der Hälfte der über 12 Wochen mit Arterenol behandelten Ratten nachgewiesenen Gefäßveränderungen an den Lungenarterien in erster Linie auf einen primären, durch direkte Arterenolwirkung hervorgerufenen pulmonalen Hochdruck zurückzuführen sind, daß aber auch eine auf der Basis wiederholter kurzdauernder Insuffizienzerscheinungen des linken Herzens beruhende sekundäre pulmonale Hypertonie zusätzlich eine, wenn auch wahrscheinlich nicht so stark ins Gewicht fallende Rolle bei der Entstehung dieser Gefäßprozesse gespielt haben dürfte.

Zusammenfassung

Es wird über Versuche an Ratten berichtet, denen bis zu 3 Monaten 1-Nor-Adrenalin („Arterenol“) 2x täglich subkutan in steigenden Dosen von 2 bis 16 gamma injiziert wurde. Es ergaben sich bei der Hälfte der 3 Monate lang derart behandelten Tiere Veränderungen einerseits an den mittelkalibrigen Lungenarterien in Form von Mediahyperplasien, andererseits an den kleinkalibrigen Lungenarterien in Form von Wandhyalinosen. Die Veränderungen sind in erster Linie als durch direkte Arterenolwirkung bedingt und als Folge *primärer* pulmonaler Hypertonie aufzufassen. Bei erhöhter Arterenoldosierung wird es auf Grund von Zusatzversuchen mit hohen, einmalig applizierten und z. T. tödlich wirkenden Arterenoldosen darüberhinaus für wahrscheinlich gehalten, daß ursächlich zusätzlich noch eine bei intermittierender Linksbelastung des Herzens ausgelöste *sekundäre* pulmonale Hypertonie von Bedeutung ist.

Schrifttum

DAVIS, O. F. and OESTER, Y. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **31**, 284 (1952). — EULER, V. S. v., Acta physiol. Scand. **12**, 73 (1946). — FRIEDMANN, B. S., OESTER, Y. T. and DAVIS, O. F., Arch. int. pharmacodyn. **102**, 226 (1955). — GÜNTHER, D., Inaug. Diss. (Erlangen 1958). — HAYEK, H. v., Die menschliche Lunge (Berlin 1953). — HOLTZ, P., Klin. Wschr. **1940**, 145. — Pharmazie **5**, 49 (1950) — Therap. Gegenw. **94**, 41 (1955). — KAINDL, F. und LINDNER, A., Wien. Z. inn. Med. **10**, 377 (1950). — KÖNN, G., Verh. Dtsch. Ges. Path. **41**, 77 (Stuttgart 1958). — KRONEBERG, G., Klin. Wschr. **1950**, 353. — KRONEBERG, G. und RÖMCKE, G., Klin. Wschr. **1950**, 354. — MEVES, H., Pflüg. Arch. **258**, 200 (1953). — MEYER, W. W. und RICHTER, H., Verh. Dtsch. Ges. Path. **39**, 231 (Stuttgart 1956) — Virch. Arch. **328**, 121 (1956). — SCHRÖDER, W. und ANSCHÜTZ, F., Arch. exp. Path. Pharmacol. **212**, 230 (1951). — SCHÜMANN, H. J., Arch. exp. Path. Pharmacol. **206**, 164 (1949). — STAEMMLER, M., in KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie I/1, 256 (Berlin 1955); KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie II/1, 456 (Berlin 1957). — SWAN, H. J. C., Lancet **1949**, 508.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Helmut SCHMIDT, Pathologisches Institut der Universität Erlangen

LEBENS LAUF

Am 1. Januar 1929 wurde ich, Dietrich Günther, als zweiter Sohn des Schlossermeisters Johannes Günther und seiner Ehefrau Margarete, geb. Fickel, in Leisnig in Sachsen geboren. Von Ostern 1935 bis Ostern 1939 besuchte ich die Volksschule in Leisnig. Ostern 1939 wechselte ich zur Oberschule in Leisnig über und blieb an dieser Schule bis Januar 1943. Von Januar 1943 bis Ostern 1947 war ich Internatsschüler der Fürsten- und Landeschule St. Augustin in Grimma. Ostern 1947 war ich aus politischen Gründen gezwungen diese Schule zu verlassen und ging zurück zur Oberschule Leisnig. Dort legte ich im Juli 1948 mein Abitur ab.

Von Oktober 1948 bis April 1950 war ich als Krankenpfleger am Städtischen Krankenhause in Bielefeld tätig.

Im Sommersemester 1950 begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Ende Sommersemester 1952 legte ich hier mein Physikum ab. Mein klinisches Studium, das ich ebenfalls an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen verbrachte, mußte ich wegen einer langen Erkrankung für drei Semester unterbrechen. Im Sommer 1957 beendete ich mein Universitätsstudium mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Am 7. Dezember 1957 erhielt ich vom Bayerischen Staatsministerium des Innern mit der Geltung vom 5. Juni 1957 meine Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich als Pflichtassistent am Pathologischen Institut der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen tätig.

